

**Das primäre Lebercarcinom
bei Lebercirrhose**

Elisabeth Bodechtel

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. BÜNGELER

DAS PRIMÄRE LEBERCARCINOM BEI LEBERCIRRHOSE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Bodechtel

aus Erlangen

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. W. BÜNGELER

Dekan: Professor Dr. med. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 7. 1959

GLIEDERUNG

1. Einleitung
2. Literatur
3. Morphologie des Lebercarcinoms
4. Aetiologie des Lebercarcinoms
5. Erzeugung von Lebercarcinomen im Tierexperiment
6. Eigene Beobachtungen
7. Besprechung

Bei der in den letzten Jahren auch bei uns häufiger gewordenen Leberzirrhose wird immer wieder die Frage nach deren Aetiologie aufgeworfen. Neben casuistischen Beobachtungen, bei denen wir durch Anamnese und pathologisch anatomischen Befund wie z.B. bei der biliären Zirrhose ätiologische Faktoren erkennen können, spielt für die Ermittlung causaler Zusammenhänge besonders die Statistik eine wesentliche Rolle. Dabei wird meist nicht nur die Frage der Leberzirrhose, sondern auch die Zunahme der bei der Zirrhose auftretenden primären Lebercarcinome diskutiert.

DIE HÄUFIGKEIT DER LEBERZIRRHOSE UND DES LEBERCARCINOMS

Die Aufstellung einer Statistik über die Häufigkeit des primären Lebercarcinoms und ihre Auswertung bereiten viele Schwierigkeiten. In erster Linie deshalb, weil das primäre Lebercarcinom relativ selten vorkommt und in zweiter wegen der erheblichen diagnostischen Schwierigkeiten zu Lebzeiten. Im allgemeinen basieren alle statistischen Daten auf Sektionsergebnissen, da die klinischen Diagnosen zu unsicher sind. So findet man nach KÖHN (1) nur bei 16 % der bei der Sektion festgestellten Lebercarcinome eine richtige klinische Diagnose. In allen anderen Fällen wurde klinisch entweder nur der Verdacht ausgesprochen oder es handelte sich um ein Gallengangscarcinom. Zusammengefaßt führt KÖHN an, daß 55 % der klinischen Diagnosen ungenau waren.

Das Lebercarcinom ist relativ selten, sowohl als Erkrankung und Todesursache, als auch unter den Krebsen überhaupt. Unter 1000 Obduktionsfällen finden sich in der Statistik europäischer Länder zwei oder drei primäre Lebercarcinome. Diese niedrigen Zahlen bringen bei der Aufstellung einer Statistik über die prozentuale Häufigkeit leicht Schwankungen in der einen oder anderen Richtung mit sich. Außerdem bleibt zu betonen, daß sich der statistische Querschnitt, den die Sektionen ergeben, nicht immer mit der wirklichen Erkrankungszahl der Bevölkerung deckt. Es werden ja unter 100 Todesfällen nur zwischen 4 und 40 obduziert (LUBARSCH 4,3 % (1924), W.FISCHER 43,6 % (1939), W.FISCHER (2)).

Bei der Auswertung einer Statistik sprechen wir von relativer und absoluter Frequenz. Unter der absoluten Häufigkeit verstehen wir die Zahl der Leber-

carcinome in prozentuale Beziehung gesetzt zu der Zahl aller durchgeführten Sektionen; unter der relativen Häufigkeit versteht man das prozentuale Vorkommen des Leberkrebses in Beziehung zur Gesamtzahl aller bei Obduktionen gefundenen Carcinome. Beim Vergleich verschiedener Statistiken miteinander muß man einige Faktoren berücksichtigen, wie z.B. Rasse, geographische Lage, Ernährung und andere mehr.

Die statistischen Daten zeigen für Europa und Anglo-Amerika vor 1930 die gleichen Werte (KÖHN (1)): absolute Frequenz 0,12% und relative 1,2%. Die Literatur der auf 1930 folgenden Jahre zeigt Unterschiede zwischen diesen beiden Erdteilen.

Frequenz	Europa	Anglo-Amerika
absolut	0,22 - 0,23%	0,33%
relativ	1,2	2,5

Die Statistik nach 1930 zeigt also eine scheinbare Vermehrung des primären Lebercarcinoms, sowohl für Europa als auch für Amerika. In der anglo-amerikanischen Statistik stiegen beide Werte erheblich, in der europäischen blieb die relative Häufigkeit dieselbe. Das entspricht der relativen Zunahme der Krebse im allgemeinen. Nach P.E. STEINER (3), der sich auf langjährige amerikanische Statistiken stützt, bekommt jeder 500. ein Lebercarcinom, das entspräche mit 0,2% ungefähr den neueren europäischen Statistiken.

Viele Erkrankungen treten in einem bestimmten Alter häufiger auf, so auch das primäre Lebercarcinom, das allerdings in jedem Lebensalter beschrieben worden ist. Die verschiedenen Statistiken zeigen folgende Ergebnisse:

ZEITLHOFFER (4)

5 Fälle bis 40 Jahre	
17 " zwischen 41 und 50 Jahren	
59 " " 51 " 60 "	
65 " " 61 " 70 "	
20 " bei mehr als 70 Jahren	

W.FISCHER (2)

kein Fall unter 40 Jahren	
4 Fälle zwischen 40 und 50 Jahren	
6 " " 51 " 60 "	
8 " " 61 " 70 "	

BERMAN (5) (443 Fälle)

5	% zwischen 11 und 20 Jahren			
47,4%	"	21	"	30
34	%	"	31	"
10	%	"	41	"
2,5%	"	51	"	60
0,2%	"	61	"	70

KÖHN (1) (85 Fälle)

1 Fall	=	1,2 % bis 10 Jahre		
-	-	=	-	" 30
3 Fälle	=	3,5 % zwischen 31 und 40 Jahren		
2	"	=	2,3 %	" 41 " 50 "
22	"	=	25,9 %	" 51 " 60 "
38	"	=	44,7 %	" 61 " 70 "
14	"	=	16,4 %	" 71 " 80 "
5	"	=	6 %	" mehr als 80 Jahre.

Aus diesen statistischen Untersuchungen geht hervor, daß es sich bei dem primären Lebercarcinom um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt. Es tritt hauptsächlich zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr auf. Nur BERMAN (5) verzeichnet bei seinen Fällen ein wesentlich niedrigeres Durchschnittsalter. Aber in diesem Fall müssen wir darauf hinweisen, daß es sich um eine besondere Gruppe von Menschen, nämlich die Bantuneger, handelt. Auch ROULET (6) führt in der Statistik seiner Arbeiten aus Dakar einen wesentlich höheren Prozentsatz junger Leute an. Im Säuglings-, Kleinkind- und frühen Kindesalter werden Tumoren der Leber beschrieben, bei denen es sich aber meist um Mischtumoren handelt, die nicht in einer cirrhotischen Leber entstanden sind (N. H. BEGELOW und A. W. WRIGHT (7)).

Wenn wir, dem Rahmen der Arbeit entsprechend, die Gallengangscarcinome, sowohl die intra- wie die extrahepatischen nicht berücksichtigen wollen, so müssen wir feststellen, daß ein recht hoher Prozentsatz der Lebercarcinome auf das männliche Geschlecht entfällt (KÖHN (1)).

Autor	Jahr	Männer %	Frauen %
EGGEL	1901	63,3	36
HERXHEIMER (8)	1930	70	30
ROULET (6)	1931	78	22
W.FISCHER (2)	1952	64	36

K.H.BAUER glaubt, daß das häufigere Befallensein des männlichen Geschlechts, d.h. das stark unterschiedliche Geschlechtsverhältnis so häufiger Krebsarten in Organen mit völlig gleicher Funktion bei Mann und Frau unmöglich etwas mit dem Geschlecht als solchem zu tun haben kann, vielmehr müßten hier nicht organbedingte Geschlechtsunterschiede mit hereinspielen. Nach GORRER 1940, ANEDRVONT 1950 und CANTAROW 1956, nach BERMAN zitiert (5), scheinen Sexualhormone im Tierversuch das Tumorstadium zu beeinflussen. Androgene stimulieren die Carcinogenese, während Östrogene sie zu hemmen scheinen. Bei spontan entstandenen Tumoren der Mäuseleber und bei mit cancerogenen Substanzen hervorgerufenen Tumoren in der Rattenleber war das Vorkommen bei männlichen Tieren wesentlich höher, wohingegen durch Kastration dieser Tiere die Erkrankungszahl fast so tief gesenkt werden konnte als die bei weiblichen Tieren betrug. Andere Autoren dagegen (GLÜCK (8))sahen eine fördernde Wirkung der Carcinomentstehung in der Leber nach Behandlung mit Acetaminofluoren bei gleichzeitiger Östrogenzufuhr. (BIELSCHOWSKY (9)) hat schon darauf hingewiesen, daß die Kastration männlicher Ratten die Neigung zur Krebsentstehung häufiger mache, wie auch die Anwendung von Testosteron bei kastrierten Ratten beiderlei Geschlechts und die Anwendung von Progesteron bei männlichen kastrierten Ratten.

Wie wir oben erwähnten, zeigen die europäischen Statistiken eine absolute Frequenz von 0,23% und eine relative von 1,2%, die amerikanischen entsprechend 0,33% und 2,5%. Stellen wir jetzt einen Vergleich mit anderen Ländern an, so fällt uns auf, welche grundsätzlich verschiedene Werte wir hauptsächlich in Asien und Afrika finden. Wenn wir nach BERMAN (5) die für Europa gefundenen Werte und die aus Amerika denen der asiatischen Länder und aus Afrika gegenüberstellen, zeigt sich deutlich die unterschiedliche Häufigkeit:

Rasse	Krebse	absolute %	relative %
Europäer	--	0,23	1,2
Nord-Amerikaner	--	0,33	2,5
Chinesen	215	0,09	33
Philippinen	61	0,44	22,2
Japaner	151	0,97	7,5
Javaner	109	1,31	41,6
Inder	47	0,32	17,5
Bantus	--	1,1	50,9-86,8

Wenn in dieser Aufstellung die Völker bzw. Rassen einzeln aufgeführt sind, so sind sich doch die meisten Autoren darüber einig, daß es sich bei dem sehr verschieden starken Befall und der scheinbaren Häufung des Lebercarcinoms in Asien und Afrika nicht um einen rassisch genetischen Faktor handelt. Man muß vielmehr von einer geographischen Abhängigkeit sprechen. An lokalen Faktoren, die die Krebsentstehung zu fördern scheinen, kommen in erster Linie Faktoren der Ernährung, des Klimas und der Hygiene in Betracht (FINDLAY (10)).

Nach BERMAN (5) und W.FISCHER (2) sind der Befall mit Echinokokkus, Schistosoma, Ankylostoma u.a. ebenfalls zu den krebsbegünstigenden Faktoren zu rechnen; Erkrankungen, die nur in bestimmten Ländern auftreten. Als Beweis, daß es sich nicht um einen genetischen Faktor handelt, sehen viele Autoren die Tatsache an, daß Vertreter der vom Lebercarcinom besonders stark befallenen Rassen, die schon seit Generationen unter denselben Lebensbedingungen leben wie die Weißen, nur genau so häufig betroffen sind wie diese selbst. So z.B. tritt bei Negern in Nord-Amerika das primäre Lebercarcinom nicht öfters auf als bei den unter gleichen Lebensbedingungen lebenden Weißen.

DIE MORPHOLOGIE DES LEBERCARCINOMS

Bei der makroskopischen Beschreibung der Leber, in der sich ein Carcinom fand, betonen die verschiedenen Autoren, daß es sich in den meisten Fällen um eine vergrößerte Leber handelte, selbst dann, wenn ein zirrhotischer Prozeß vorgelegen hat. So z.B. findet KÖHN (1) in 60% seiner Fälle ein Lebergewicht von über 2000 g und ein Durchschnittsgewicht von 2200 g.

Der Tumor findet sich nach KÖHN (1), der seine Ergebnisse mit anderen Statistiken (BERMAN u.a.) vergleicht, weitaus häufiger im rechten Leberlappen und zwar mit 65%, nur mit 10% im linken und mit 25% in beiden. BERMAN glaubt, daß schon allein das wesentlich größere Volumen des rechten Leberlappens eine Bevorzugung dieses gegenüber dem linken wahrscheinlich macht.

Eine Cholelithiasis findet sich im Gegensatz zu den cholangiozellulären Carcinomen, bei denen bis zu 70% Gallensteine vorhanden sind, beim Leberkrebs selten. KÖHN (1) verzeichnet in 27% seiner Fälle Gallensteine, während BERMAN (5) bei den Bantunegern nicht einen einzigen erwähnt.

In den Lebercarcinomen finden sich häufig hämorrhagische Nekrosen. KÖHN und BERMAN führen diese auf das besonders schnelle Wachstum dieses Krebses zurück, bzw. auf den häufigen Einbruch des Tumors in die Äste der Pfortader (bei KÖHN in 60%).

Was die Metastasierung anbetrifft, so haben wir bereits den Einbruch in das Pfortadersystem erwähnt. Die Metastasen können intra- und extrahepatisch sein. Es ist allerdings schwer zu sagen, ob es sich bei den intrahepatischen Metastasen nicht um gleichzeitig multizentrisch entstandene Carcinomknoten handelt. Ob das Leberzellcarcinom uni- oder multizentrisch entsteht, ist ein Problem, über das noch immer die Ansichten der verschiedenen Autoren auseinanderweichen. Wirft man einen kurzen Blick auf die Histogenese, so stellt man eine Reihe noch nicht gegeneinander abgeklärter Ansichten fest.

FISCHER (12) schrieb 1909, alle Lebercarcinome leiteten sich von den Gallengangsepithelien her. KINOSITA (13) vertritt die Ansicht (1937 und 1940), die Lebercarcinome entstünden aus der Leberzelle selbst. HORSTMANN (14) zeigte 1939, daß die Gallengangsepithelien direkt aus "ursprünglichen" Leberzellen entstehen. Diese ursprünglichen, primitiven Leberzellen haben eine verschiedene Regenerationsfähigkeit, entsprechend der physiologischen oder pathologischen Beanspruchung. EWING (15) vertritt 1940 die Ansicht, der hepatozelluläre Krebs nehme aus den hypertrophischen Strängen, die man oft bei der Cirrhose sieht, seinen Ursprung; diese Stränge gingen dann in eine knotige Hyperplasie über, daraus entstünde ein Adenom, und dieses wiederum entarte zum Carcinom. STEWART und SNELL (16) glauben auf Grund zahlreicher Untersuchungen, daß der induzierte Krebs immer auf eine bestimmte Zelle oder Zellgruppe zurückgehe.

Die extrahepatischen Metastasen sind häufig, und es werden in verschiedenen Statistiken folgende Prozentsätze angegeben.

Autor	Jahr	Prozentsatz
EGGEL	1901	62
H. E. WALTER	1948	54
W. FISCHER	1951	100
WARREN-DRAKE(17)	1951	84

Die Metastasen finden wir am häufigsten in den regionalen Lymphknoten, in den beiden Lungen und in beachtlicher Zahl im Skelettsystem (Wirbelsäule). Die Pulmonalmetastasen sind oft sehr klein und entgehen daher bei normaler Sektionstechnik leicht dem Auge des Obduzenten.

Die früher gebräuchliche Unterscheidung in knotig und massiv wachsende Form ist nur von geringem praktischen Wert. Auch entspricht es nicht der Wirklichkeit, daß nur die Cholangiozellulären massiv wachsen, die Hepatozellulären dagegen knotig. Von wesentlich größerem Interesse ist das mikroskopische Bild, das wir in Folgendem erörtern wollen.

Im Zusammenhang mit dem histologischen Bild des Leberzellkrebsses hat man zahlreiche Einteilungen desselben aufgestellt. Auch heute noch finden wir in den klassischen Lehrbüchern die Einteilung in cholangio- und hepatozelluläre Carcinome. Das Leberzellcarcinom, also das hepatozelluläre, auch malignes Hepatom genannt, ist charakterisiert durch Zellen, die in ihrer Struktur und Funktion an die normale Leberzelle erinnern.

Die primären Lebercarcinome haben ein faserarmes Stroma, und sind gefäßreich. Das cholangioläre dagegen zeigt einen tubulären Aufbau mit kollagenreichem Stroma und gleicht im wesentlichen den Krebsen der extrahepatischen Gallenwege. Zwischen diesen beiden extremen Formen finden sich auch Übergangsformen. Man spricht auch von Misch-, kombinierten und Übergangsformen. Gegenüber diesen Bezeichnungen, die auf der Histogenese basieren, haben wir eine andere, welche im Zusammenhang mit der Morphologie stehen. So soll z.B. die Bezeichnung "malignes Hepatom" zum Ausdruck bringen, daß der Tumor läppchenartig wächst, wie ein richtiges Hepatom. Manchmal zeigen die Zellen selbst so wenig Polymorphie, daß man die Malignität nur durch das Vorhandensein von Metastasen oder am Einwachsen in Gefäße erkennen kann. Die Leberkrebszellen haben oft Eigenschaften, die auch der normalen Leberzelle eigen sind, z.B. der Fett-, (F.ORSOS (18)), Glykogen-, (LUBARSCH (19)), Eisen-, oder Pigmentspei-

cherung (E. SCHWALBE (20)) und der Gallebildung. In einigen ausgereiften Formen des malignen Hepatoms finden wir zahlreiche Kappilargefäße mit Kupfer'schen Zellen (KAUFMANN (21)), (BERMAN (5)), (HERXHEIMER (10)), die einige Autoren in Metastasen gesehen haben. Außer diesen ausgereiften Carcinomen, die sehr an die normale Struktur erinnern, finden wir andere, ganz anaplastische und Übergangsformen, die zwischen diesen beiden Extremen stehen. Es gibt auch Lebercarcinome mit kleinen Zellen, die dem Haferzellcarcinom des Bronchus so ähneln, daß sie bei Lungenmetastasen die differentialdiagnostische Frage aufkommen lassen, welches nun der Primärtumor und was die Metastase sei. Unter anderen selteneren Arten können wir auch das hypernephroide Lebercarcinom erwähnen. Die cholangiozellulären Carcinome haben tubulären Aufbau wie ein Adenocarcinom. Besonders fällt bei ihnen das kollagenreiche Stroma auf, wie wir bereits oben erwähnten. Nach KÖHN (1) kann man keinen verschiedenen Ursprung für beide Carcinomarten der Leber beweisen und so spricht dieser Autor von drei verschiedenen Tumorformen:

1. ausgereifte leberzellähnliche hepatozelluläre oder hepatomartige Leberkrebsse,
2. unreife undifferenzierte (anaplastische) Leberkrebsse, die im feineren Aufbau kleinzellig, hypernephroid oder großzellig grotesk aussehen können,
3. Leberkrebsse (meist tubuläre Zylinderzellcarcinome) mit fibrösem Stroma.

Der Ausdruck cholangiozellulär sollte nach KÖHN nur für solche Tumoren gebraucht werden, bei denen sich der Tumor sicher aus den großen intra- und extrahepatischen Gallengängen entwickelt.

DIE AETIOLOGIE DES LEBERCARCINOMS

Es sind viele Stoffe als carcinogen bekannt, die im Tierversuch Lebercarcinome erzeugen können. Ob aber endogen entstandene Cancerogene bei der Entwicklung des menschlichen Leberzellcarcinoms eine Rolle spielen, bleibt noch in Dunkel gehüllt.

Auffallend ist der hohe Prozentsatz der Coinzidenz von Krebs und Cirrhose, er ist so hoch, daß man nicht mehr von einem zufälligen Zusammentreffen sprechen kann. Diese beiden Erkrankungen können wir z.B. unter den zwei folgenden Gesichtspunkten in ihrer Relation betrachten:

1. Von 100 Carcinomträgern haben wieviel eine Cirrhose?
2. Bei wieviel von 100 Cirrhotikern entwickelt sich im Laufe der Zeit ein Carcinom?

Vergleicht man die Häufigkeitsverteilung von Cirrhose und Carcinom im Verlauf der letzten Jahrzehnte, so sieht man, daß beide parallel ansteigen. Bei der Aufstellung dieser Statistiken stoßen wir wieder auf mancherlei Probleme, hauptsächlich beim Vergleich der Statistiken mehrerer Autoren. So gibt es kein sicheres Kriterium, wann man eine Leber als cirrhotisch ansehen kann. Auch muß die Zusammensetzung des Sektionsgutes berücksichtigt werden. Das Endresultat kann nämlich bei zahlreichen Sektionen von Kindern wesentlich kleiner erscheinen. (Institut München: von 100 Sektionen durchschnittlich 20 Sektionen von Kindern unter 1 Jahr).

Im allgemeinen zeigen die europäischen Statistiken eine Häufigkeit der Zirrhose von 1 - 4 %. W.FISCHER (2), P.G.MEYER (22) findet in Basel 2,84 %, HALL (23) 3,95 %, während W.FISCHER (2) für Afrika und Ostasien wesentlich höhere Werte zitiert: 6 - 20 %. Wenn wir die Gesamtzahl der Cirrhosen betrachten, sehen wir, daß 3,5 bis 10 % (FISCHER (2)) der Cirrhotiker mit der Zeit an einem Leberzellcarcinom erkranken. ZEITLHOFFER (4) gibt auf die Gesamtzahl der Cirrhosen eine Carcinomhäufigkeit von 11,9 %, MEYER (22) von 15,47 % an.

Für das Auftreten eines Carcinoms auf dem Boden einer Lebercirrhose geben die verschiedenen Autoren folgende Prozentsätze an:

Autor	Land	Prozentsatz
W.FISCHER (2)	Europa	66
MEYER (22)	Basel	67,4
ZEITLHOFFER (4)	Wien	47,0
HALL (23)	England	62,6
CAMERON (24)	Amerika	85,0
BERMAN	Asien Afrika	90 bis 100
BERGERET		
FINDLAY		
ROULET		

Den größten Prozentsatz an Carcinomen findet man bei der atrophischen Cirrhose, die aber gleichzeitig die häufigste Cirrhoseform überhaupt darstellt. Relativ betrachtet ist es dagegen die Pigmentcirrhose, die am häufigsten zu einer malignen Entartung führt. Dieser Prozentsatz schwankt zwi-

schen 10 und 20 % (P. A. HERBUT und H. T. TAMAKI (26)). Die verschiedenen Autoren sind sich darüber einig, daß das Lebercarcinom auf jeder Cirrhoseart entstehen kann.

Die genaue histologische Untersuchung der cirrhotischen Leber zeigt verschiedene Bilder, die als Folge regenerativer Prozesse aufgefaßt werden können. Manchmal zeigen die Regenerate adenomartige Form, diese kann sogar diagnostische Schwierigkeiten bereiten, nämlich ob es sich bereits um eine maligne Entartung handelt oder nicht. 1956 berichtete KÖHN (27) über die sogenannten Mikrocarcinome in cirrhotischen Lebern, die er bei Serienschnitten gefunden hat. Er charakterisiert sie als Frühcarcinome ohne makroskopische Veränderungen der Leber und ohne klinische Manifestation. Die als Mikrocarcinome bezeichneten Zellwucherungen zeigen histologisch eine dem malignen Tumor vergleichbare Polymorphie, lassen aber ein infiltratives Wachstum oder Metastasen nicht erkennen, d.h. die Kriterien, die uns erlauben, von einer biologisch malignen Geschwulst zu sprechen, sind nicht erfüllt. In 13 % (außer den 7 % wirklich voll entwickelten Leberzellcarcinomen) fand KÖHN Mikrocarcinome verschiedenen Aufbaues: hepatozellulär, cholangiozellulär, klein-groteskzellig, hypernephroid, die stecknadel- und haselnußgroß waren. Das Mikrocarcinom entwickelt sich (nach KARDZIEW, SIVECZ, GALLUS 1956 (28)) in zirka 2 bis 6 Monaten, der daraus entstandene Krebs zerstört die cirrhotische Leber besonders schnell und führt bald zum tödlichen Leberversagen. Nach MILLS 1931 (29), STEWART 1931 (30), WILLIS 1941 (31), WARREN u. DRAKE 1951 (17), kommt es zwischen 17 und 43 % besonders bei der Pigmentcirrhose zur Entwicklung eines Mikrocarcinoms, nach HIGGINSON 1955 (32) jedoch bei allen Cirrhosen gleich häufig.

In der cirrhotischen Leber mit einem primären Lebercarcinom sehen wir zur gleichen Zeit die Übergangsformen von noch gutartigem Gewebe in bösartige Neubildung in verschiedenen Bezirken. Beim Tier können diese Übergangsformen progressiv hervorgebracht werden, wenn die Noxe lange genug einwirkt. (HAMPERL 1932 (33)), BERMAN 1951 (5). Daraus müssen wir schließen, daß ohne jeden Zweifel ein Zusammenhang zwischen Cirrhose und Lebercarcinom besteht.

Zur Aetiologie der Lebercirrhose und damit des Lebercarcinoms, das, wie erwähnt, gerade auf dem Boden der Cirrhose sehr häufig vorkommt, ist in der Literatur der ganzen Welt schon sehr viel geschrieben worden.

Einer, unter vielen anderen z.T. noch ungeklärten Faktoren, ist die Mangelernährung, (BERMAN (5) und ROULET (6)). Beschäftigt man sich mit der Ernährungsweise der Völker, bei denen besonders häufig Lebercarcinome und Cirrhose beobachtet wurden, so stellt man regelmäßig eine minderwertige Nahrung fest. Diese besteht meist aus Früchten und Getreide. So essen z.B. die Japaner vorwiegend nur Mais, Kartoffeln, Yam und Cassava (die beiden letzteren sind Breie aus Wurzeln, die in Zeiten, in denen auf den Feldern nichts wächst, die Hauptnahrung darstellen). Diese Kost erhält nur in den seltensten Fällen zusätzlich Fleisch oder Milch, denn die Tiere sind als Arbeitskräfte zu wertvoll. - Die Asiaten essen vorwiegend Reis, die Neger ernähren sich in weiten Gebieten nur von Hirse und saurer Milch. Es fehlen also bei dieser Ernährung hauptsächlich Proteine und Vitamine (B-Complex). Diese Mangelerkrankung kann man sicher verantwortlich machen für schwere degenerative Veränderungen in der Leber, die z.T. über Verfettung zur Cirrhose führen und die so die Carcinomentstehung begünstigen. Welchen Einfluß eine eiweißarme Diät auf das Lebercarcinom nimmt, konnte im Tierexperiment gezeigt werden. Auch in Deutschland ist die Mangelerkrankung als Ursache der Lebercirrhose nicht unbekannt. KALK (34) führt in seinem Buch über die Cirrhose und Narbenleber das gehäufte Vorkommen von Lebercirrhosen an, die nach Ende des zweiten Weltkrieges bei Heimkehrern beobachtet wurden. Diese Patienten hatten in der Gefangenschaft schwere Hungerzustände durchgemacht. Bei denen, die sich über längere Zeit lediglich von minderwertigen Kohlehydraten, ohne Fett und Fleisch ernähren mußten, verliefen die Cirrhosen besonders schnell und schwer. Er wies bei diesen Patienten gehäuft Leberverfettungen nach, die sich im Laufe der Zeit zur Cirrhose entwickelten. In vielen Fällen, die keine Hepatitis durchgemacht hatten, war zu der schweren Dystrophie noch zusätzlich eine schwere Infektion (Ruhr, Eiterungen und Tuberkulose) hinzugetreten, die die zuerst entstandene Verfettung der Leber sicher stark förderte. KALK betont, daß man gerade die Leberveränderungen über die Fettleber zur Cirrhose verfolgen kann.

Eine besondere Rolle fällt aber auch der Hepatitis zu, die nach dem 2. Weltkrieg, in dem zahlreiche Epidemien aufgetreten waren, in manchen Fällen sogar biotisch in ihrer Entwicklung zur Cirrhose verfolgt werden konnte. BERGERET und ROULET (35) beschreiben bei den Eingeborenen Südafrikas eine akut verlaufende Krankheit, die wie eine akute gelbe Leberatrophie verläuft. Diese bietet dasselbe Bild wie die in Europa auftretende Virushepatitis. Bei einigen subchronischen Fällen kommt es im Anschluß zu einer Lebercirrhose und diese führt gehäuft zu primären Carcinomen.

SHELDON und JAMES (36) beschreiben nach 45 Fällen von Hepatitis 2 primäre Leberzellcarcinome.

AMANO berichtet aus Japan, daß es posthepatitisch zur Fibrose der Leber und im Anschluß daran zur Cirrhose und zum Carcinom kam. Diese Fälle verzeichnet er auch bei Kindern.

PELLISIER (37) nimmt ein Cirrhose- und Carcinom-verursachendes Virus an. ROTH und DUNCAN (38) glauben, daß das Carcinom sich sekundär aus der Cirrhose entwickelt ohne Zusammenhang mit der Hepatitis.

KRATKOVA und MVASEK (39) vertreten die Ansicht, daß das Carcinom der Hepatitis folgt, wenn die noch geschädigte Leber weiteren Noxen, wie Infektionen, ausgesetzt bleibt. Die dabei erfolgende hochgradige Regeneration der Leber wird als führend bei der geschwulstigen Entartung betrachtet. Nach HIGGINSON (32) erleidet die Leber der Negerkinder bereits im Kindesalter durch Ernährungsstörungen so schwere Schäden, daß sie umso empfänglicher wird für carcinogene Substanzen.

Die meisten Autoren nehmen nur einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Hepatitis und Cirrhose an, d.h. sie führen die Carcinomentstehung auf eine sehr starke Regenerationstätigkeit in der Leber zurück. Auf Grund eigener Untersuchungen glaubt KENDRY (35), daß die durch die Hepatitis hochgradige Zerstörung und die darauffolgende Regeneration allein zur Entstehung der Geschwulst reicht.

Wenn wir bei der Frage nach der Aetiologie des Lebercarcinoms die Faktoren diskutieren, die eine Cirrhose hervorrufen können, wie z.B. die Virushepatitis, den Eiweißmangel, den Parasitenbefall und Vergiftungen, so dürfen wir in diesem Zusammenhang die chronische Arsenvergiftung nicht vergessen.

Schon vor über 100 Jahren erkannte J.A.PARIS, daß das Arsen krebserzeugend wirkt. Vor 100 Jahren beobachtete LANGENDORFF bei den Reichensteiner Arsenarbeitern Lungengeschwülste und Lebercirrhosen (zitiert nach BÜNGELER (36)). Eindeutig erkannt wurde die Bedeutung des Arsens bei den Lungenkrebsen, die man in Schneeberg beobachtete. BRAUN (37) erwähnt 1930 72 von ULLMANN aus der Literatur zusammengestellte Fälle von Hautcarcinomen, die durch Arsenmedikation entstanden sind.

Da das Arsen weitverbreitet in Industrie und Landwirtschaft Verwendung findet, ergeben sich viele Möglichkeiten einer chronischen Arsenvergiftung, als deren Folge zahlreiche Fälle von Hautkrebsen beschrieben werden.

Die Beobachtungen von ROTH (38) an Moselwinzern, die jahrelang mit arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln gearbeitet hatten und im An-

schluß daran gehäuft an bösartigen Geschwülsten der Haut, der Leber und der Lunge erkranken, sind von großer Bedeutung. Nach einer Arseneinwirkung von 12 bis 17 Jahren kam es nach einer Latenzzeit von 13 bis 22 Jahren zur Entwicklung von Hautkrebsen, Reticulosarkomen und zu malignen Haem-angioendotheliomen der Leber. BÜNGELER untersuchte von 1926 bis 1930 (39) die Einwirkung chronischer Arsenvergiftungen auf den Ablauf von Regenerationsvorgängen und erzielte bei ca. 30 % der durchschnittlich ein Jahr mit Arsen gefütterten Tiere, denen man gleichzeitig Scharlachrotgranugenol-Lösung in die Brustdrüsen injiziert hatte, ein metastasierendes Mammacarcinom. Bei Kaninchen entwickelten sich bei Injektion der Ohrlöf- fel und gleichzeitiger Behandlung mit Arsen Hautcarcinome, die bei einfacher Injektion nie entstanden waren. Das Arsen greift in den Zellstoffwechsel ein, es führt zu einer Atmungshemmung und gleichzeitig zu einer Steigerung des Gärungsstoffwechsels, der bei chronischer Arsenvergiftung an den Organen der Mäuse unter aeroben Bedingungen meßbar wurde. Dem Arsen kommt demnach die Bedeutung eines echten Karzinogens zu, allerdings eines schwach wirksamen, welches zur Geschwulstbildung noch eines auslösenden Faktors bedarf. - (BÜNGELER (37)).

Diese Erfahrung kann man für den Leberkrebs auf den Menschen übertragen und annehmen, daß die malignen Geschwülste dadurch entstehen, daß das Arsen eine allgemeine Geschwulstdisposition schafft, die aber noch eines Realisierungsfaktors bedarf, der in der Leber durch die Regenerationen nach vorausgegangener Arsennekrose von Leberzellen gegeben sein mag.

Als weitere Faktoren, die Cirrhosen verursachen können, müssen wir noch bekannte Lebergifte wie Blei, Phosphor, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloraethylen und Salpetersäure anführen, KALK (34), die über schwere Leberzellnekrose in eine Cirrhose übergehen können.

Die Siderose sieht KALK (34) einerseits als Ursache der Cirrhose an, andererseits führt er an, daß GILLMAN und GILLMAN (39) wie auch er selbst in Fällen von schweren Eiweiß- und Vitaminmangel eine ausgesprochene Neigung zur Eisenablagerung beobachteten, demnach würde es sich um eine sekundäre Eisenablagerung handeln.

ERZEUGUNG VON LEBERCARCINOMEN IM TIEREXPERIMENT

Lebertumoren können experimentell bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und anderen Kleintieren auf verschiedenen Wegen erzeugt werden: so hauptsächlich durch Chemikalien, die man per os zuführt oder injiziert, ferner durch Mangelernährung und durch Parasiten.

FISCHER-WASELS und M.B.SCHMIDT (39) erzeugten in den Jahren 1906 und 1924 bei Kaninchen und Mäusen durch Sudanfarbstoffe Lebertumoren, die sie als Adenome oder Sarkome bezeichneten. Japanische Forscher (YAMAGIWA und K.ITSCHIKAWA (40) 1916, T.SASAKI und T.YOSHIDA 1935 (41), R. KINOSITA 1937 (42)) konnten die Entstehung von Leberkrebsen durch Zufuhr von Buttergelb (p-Dimethylaminoazobenzol) experimentell nachweisen. Über die Erzeugung von Lebercarcinomen ist von 1916 bis heute immer wieder berichtet worden, und es liegt daher eine fast unübersehbare Fülle von Literatur aus allen Ländern der Welt vor. Wie mit Buttergelb, so konnten mit anderen Azofarbstoffen ebenfalls Leberkrebs hervorgerufen werden, mit: o-Aminoazobenzol, m-Methyl, p-Dimethylaminoazobenzol. Azonaphthalen und Diaminonaphthyl (A.H.M.KIRBY und P.R.PEACOCK, 1948 (43)). Aber nicht nur die Azofarbstoffe, sondern auch andere Substanzen konnten im Experiment Leberkrebs erzeugen: Dibenzkarbazol (E.BOYLAND und A.M.BRUES 1937 (44)), Divenzanthrazen, Methylcholanthren (L.C.STRONG 1944 (45)), Acethylaminofluoren (P.N.HARRIS 1947 (46)), Aethylurethan (R.JAFFÉ 1947 (47)), Selen (A.L.MOXON und M.RHIAN 1943 (48)), Betonit (J.W.WILSON 1953 (49)), ferner auch Thioharnstoffe und Tetrachlorkohlenstoff (E. u. J. MILLER (50)), wie auch Thioacetamid (D.N.GUPTA 1956 (51)).

Bei den Versuchen mit der Vielzahl der oben angeführten chemischen Stoffe wurden alle Stadien der Cirrhose über Lebertumor bis zum Carcinom verfolgt. Der Grad und die Stärke der pathologischen Veränderung sind meistens abhängig von der Intensität und der Dauer der Behandlung. S.WARREN und W.L.DRAKE (17) hoben aber 1951 hervor, daß die Entwicklung eines Carcinoms nicht von dem Schweregrad der Cirrhose abhängig ist.

Die Tierversuche mit Mangelernährung dürften für die menschliche Pathologie des Leberkrebses von großer Wichtigkeit sein. Verschiedene Autoren (J.GILLMAN und T.GILLMAN 1945 - 1948 (39)) u.a. konnten durch eine Nahrung, die reich an Fett aber arm an Eiweiß war, bei Ratten Cirrhosen mit dem Übergang in Adenome und teilweise in Carcinome erzeugen. OPIE (53) zeigte 1944 in seinen Tierversuchen, welchen Einfluß eine eiweiß-

arme Diät, nicht nur auf die Entstehung, sondern auch auf die Entwicklung des Lebercarcinoms hat. So entsteht nach der Anwendung von Buttergelb ein Tumor auf dem Boden einer atrophischen Cirrhose wesentlich schneller, wenn zu der carcinogenen Substanz noch eine Mangelnahrung (arm an Protein, Riboflavin, Methionin, Cystin aber fettreich) hinzukommt, die allein schon cirrhoseerzeugend wirkt. Der Tumor erscheint dann nicht nur schneller, sondern auch in einem wesentlich höheren Prozentsatz. Eine Ernährung der Versuchstiere, die reich an Protein und Vitamin B-Complex ist, zeigt einen gegensätzlichen Effekt.

EIGENE BEOBACHTUNGEN

Fälle von primärem Lebercarcinom im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München von 1953 bis 1958.

Fall 1: 57 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: ungeklärter osteolytischer Prozeß am Epistropheus mit Eintauchung des dens, Lebercirrhose seit Jahren bekannt.

Pathologisch-anatomische Diagnose: primär multizentrisches Leberzellcarcinom mit Knochenmetastasen bei atrophischer Cirrhose, Organgröße mit 1280 g entspricht ungefähr einer normalen Leber, grob-feinhöckerige Oberfläche.

Histologie: Ausgeprägte kleinknotige Cirrhose mit reichlicher Bindegewebsentwicklung, Rundzellinfiltration, Gallengangswucherungen. Adenomartige Wucherungen teilweise ersetzt durch carcinomartige Blastomzellwucherungen, die die Läppchenstruktur nachzuahmen scheinen. Vielfach ist ein kollagenfaseriges zellarmes Stroma entwickelt. Infiltratives Wachstum in die Kapillarräume, geringe Zellpolymorphie. Auch Kernpolymorphie des nicht entarteten Parenchyms.

Anamnese: Nach einer Gasvergiftung in einem Hydrierwerk trat Gelbsucht auf, die in eine Cirrhose überging und klinisch behandelt wurde.

Lebergewicht: 1280 g.

Fall 2: 40 Jahre, weiblich.

Klinische Diagnose: Inoperables Magencarcinom.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Ausgedehnte Carcinommetastasierung in der ganzen Leber und im Peritoneum, Skelettmetastasen, teils knotenförmige, teils diffuse, meist zentral nekrotische, zerfallene carcinomatöse Durchsetzung der ganzen Leber; Umwandlung des gesamten Organs in einen ca. mannskopfgroßen Tumor, periportale Metastasen, Carcinosis peritonei, osteokl. Met. in der Brustwirbelsäule und LWS.

Histologie: Nachahmung von Läppchenstruktur im carcinomatösen Parenchym.

Anamnese: Bis vor einem Jahr völlig gesund. Seither Magenbeschwerden, Völlegefühl, Gewichtsverlust, Dyspnoe, rechter Oberbauch schmerzhaft, Pleuritis exsudativa, kurz vor dem Exitus Ikterus.

Fall 3: 10¹/₂-jähriges Kind.

Klinische Diagnose: Primäres Lebercarcinom bei Lebercirrhose.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Primäres multizentrisches Lebercarcinom bei atrophischer Cirrhose. Metastasen in der rechten Niere. Exzessiver, diffuser, klein- bis grobknotiger Umbau mit carcinomatöser Entartung der enorm vergrößerten Leber. Multiple stecknadelkopfgroße bis kirschgroße teils gelblich verfettete, teils gallig-grünliche Knoten mit ausgebreiteter unregelmäßiger Vernarbung und Angiektasen im Narbengewebe. Kein Lebergewebe mehr erkennbar.

Histologie: Ganz unregelmäßiger knotiger Parenchymbau mit Bindegewebsvermehrung, auch Gallengangswucherungen, großzellige, solid alveolär, teils auch ausgedehnte drüsenartige Formationen, bizarre Kernformen. Anamnese: Frühgeburt, Zwillingskind, als Adoptivkind aufgewachsen. Seit einem Jahr ungefähr zeitweilige Schmerzen im Bauch, gegen Fett empfindlich. Einen Monat vor Klinikaufnahme Sturz auf die rechte Seite, seitdem bettlägerig und starker Gewichtsverlust. Dort stark geblähter Oberbauch, bis zum Nabel reichende Geschwulst mit scharfem Rand, Ikterus und Ascites. Lebergewicht: 2900 g.

Fall 4: 43 Jahre, weiblich.

Klinische Diagnose: Ulcus duodeni. Nachoperation wegen perforierter Ulcera duodeni mit anschließender Peritonitis.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Mannsfaustgroßer, z. T. schwammiger und zentral nekrotischer Tumor im rechten Leberlappen, der das Lebergewebe infiltriert ohne die Lebergrenzen zu überschreiten. Malignes Leberadenom.

Histologie: Teils anaplastische teils drüsenartige Strukturen, drüsenartige Carcinomzapfen in der trüb geschwollenen, nicht cirrhotischen Leber, Atrophie der Läppchenzentren. Der Tumor kann aufgefaßt werden als sog. malignes Leberadenom.

Anamnese: Vor 5 Jahren im Verlauf einer Gravidität Laparatomie wegen Oberbauchtumors und Ascites, Anlegung einer palliativen Gastro-enterostomie wegen Inoperabilität eines faustgroßen Pankreastumors der breit ins Duodenum eingebrochen war. Wegen blutender Ulcera Magenresektion nach Billroth II. Später erneute Übernähung perforierter Ulcera im Duodenum. Lebergewicht: 1700 g; Gewicht: 33 kg.

Fall 5: 67 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Lebercirrhose bei Miliartuberkulose.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Primäres Lebercarcinom linker Leberlappen bei Cirrhose mit dichter Infiltration des Restparenchyms.

Histologie: Adenoide Zellverbände mit starker Bindegewebsvermehrung, Retention von Gallefarbstoff, polymorphkernige Parenchymzellnekrosen, anthrakotisch-cirrhotische Tuberkulose beider Lungen mit akuter Exacerbation.

Anamnese: Vor 15 Jahren Lungentuberkulose, die innerhalb von 6 Monaten ausgeheilt war. Mit 40 Jahren Nephritis, 1933 Kehlkopf- und Bauchgrippe, nasse Pleuritis, Pneumonie, 6 Monate krank. 1934 geschlossene Tuberkulose, 1939 Lungentuberkulose, 6 Monate Sanatorium, 1950 Lungentuberkulose, Sanatorium. Vor einem Monat plötzlich Schluckbeschwerden, starker Auswurf, Schwäche, Ascites und druckschmerzhafte Leber. Coma hepaticum. Gewicht 53 kg. Leber vergrößert.

Fall 6: 63 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Lebercirrhose.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Primäres metastasierendes Carcinom der Leber, linker Leberlappen vergrößert, mit Pigmentretention in der Milz, Leber gelbbraun grün gesprenkelt, diffuse klein- bis mittelknotige Lebercirrhose mit Verfettung, Galleretention und adenomatöse Regenerate. Multizentrische klein bis mittelknotige Carcinomnester im rechten Leberlappen, carcinomatöse Substitution des stark vergrößerten linken Leberlappens. Metastasen in den vergrößerten periportal Lymphknoten, Metastasen in 2 Lymphknoten der großen Kurvatur des Magens, gut erbsgroße Metastase in der Magen hinterwand, zahlreiche paraaortale Lymphknotenmetastasen. Milzschwellung.

Anamnese: Seit 16 Jahren ungeklärte Magenbeschwerden. Kurzfristig, final, Erscheinungen, die auf eine Leberaffektion hinweisen.

Fall 7: 68 Jahre, weiblich.

Klinische Diagnose: Lebercarcinom bei Cirrhose.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Metastasierendes primäres Leberzellcarcinom.

Histologie: Solides hepatozelluläres Carcinom, Cirrhose, Nekrose, infiltr. Wachstum, im rechten Leberlappen mit Lungenmetastasen (apfelgroß, umgeben von Metastasen).

Anamnese: 1924 Kaiserschnitt wegen Verwachsungen, mit Unterbindung

beider Tuben. 1928 Entfernung eines Tumors aus der Kaiserschnittnarbe. Seither gesund, nur in letzter Zeit in ärztlicher Behandlung. 1 Monat vor dem Tod Klinikaufnahme wegen Verdacht auf Ovarialcystom. Seit 4 Wochen Völlegefühl, Leberschwellung und Ascites in der Klinik, rechtsseitige Lungeninfiltration. Tod im Coma hepaticum. Lebergewicht 1920 g; Gewicht: 79 kg.

Fall 8: 63 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Zustand nach Pyelotomie wegen Urolithiasis. Pathologisch-anatomische Diagnose: Metastasierendes primäres Lebercarcinom bei Fettcirrhose. Metastasen in der Leber selbst, in den paraaortalen, periportalen und oesophagalen Halslymphknoten, im 7. und 8. Brustwirbel osteoplastischen, in der Milz. Taubeneigroße im Oesophagus mit zentraler Nekrose, Metastaseninfiltration der Ureteren.

Histologie: Ausgesprochene Fettcirrhose, unregelmäßiger, meist grobknotiger Umbau, wenig Bindegewebe, solid alveoläre Carcinomknoten, Polymorphie auch in nicht carcinomatösen Parenchymregeneraten. Besonders dichte carcinomatöse Durchsetzung der Wand der anaplastischen Großzellen, solides Carcinom. Carcinomatöse Infiltrierung der Ureteren.

Anamnese: Früher war der Patient nie krank. Vor etwa einem Jahr ziehende und drückende Schmerzen in der Brust, die er unbeachtet ließ. Vor einem halben Jahr Verschlechterung und zunehmende Schmerzen, Einweisung in die Klinik, wo ein Lungeninfarkt und ein Myocardschaden festgestellt wurden. Man fand außerdem einen Nierenstein, der nicht operiert wurde. Plötzlich Temperaturen, Leberschwellung, da Verdacht auf Leberabszeß. Behandlung mit Antibiotica und Besserung. Operation des Nierensteines wegen bleibender Leukozytose. Postoperativ plötzliche Verschlechterung, Ascites, Oedeme, Trübung des Sensoriums und Exitus im Coma hepaticum. Lebergewicht: 4200 g; Körpergewicht: 84 kg.

Fall 9: 71 Jahre, weiblich.

Klinische Diagnose: Verdacht auf Magencarcinom.

24 x 16 x 8,5, verkleinert, 52 kg.

Pathologisch-anatomische Diagnose: primäres unizentrisches massives Carcinom der Zentralleber in Cirrhose, mehrere linsen- bis kirschgroße Metastasen in der Leber selbst.

Histologie: Hepatozelluläres großzelliges Carcinom. Im übrigen Lebergewebe unregelmäßiger Parenchyumbau mit schlecht erhaltenem Zellbild. Ausgedehnte Nekrosen.

Anamnese: Mit 36 Jahren Appendektomie. Mit 30 Jahren Rippenfell- und Lungenentzündung. Jetzt seit 2 Jahren Schwächezustand. Vor einem Jahr Gastritis. Vor 3 Wochen Herzanfall, 10 Tage darauf bettlägerig. In der Klinik zweimalige Laparatomie ohne Erhebung eines wesentlichen Befundes.

Fall 10: 55 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Schlüsselcarcinom des Magens mit Lebermetastasen. Pathologisch-anatomische Diagnose: Excessive Carcinomatose der Leber, Schrumpfung und Stauung, aber keine Cirrhose. Abtropfmetastasen im gesamten Bauchraum, Einengung des Magenausganges, enteneigroßer Tumor in der Leber. Lymphangiosis carcinomatosa der Leber, Galleretention des Restparenchyms.

Histologie: In der Leber unscharf begrenztes Wachstum in Knotenform, von schmalen Strängen und Nestern aus polymorphzelligen Elementen teils von läppchennachahmender Struktur, reich an fibrösem zellarmen Stroma. Leberzellcarcinom.

Anamnese: Vor längerer Zeit Gastroenteroanastomose wegen Ulcus ventriculi. Vor 30 Jahren langdauernde Lungenentzündung. Vor 25 Jahren zweimalige Bruchoperation. Seit dem ersten Weltkrieg Bronchialasthma. 1944 schwere Ruhr, 1954 Feststellung eines Ulcus callosum nach schweren intestinalen Blutungen und Operation, lange Nacheiterung, Subileus und Kachexie.

Fall 11: 59 Jahre, männlich.

Auswärtige Sektion, daher weder Angaben über klinische Diagnose oder Anamnese.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Kleinknotige Cirrhose, besonders des linken Leberlappens. Primäres Carcinom des linken Leberlappens, Metastasen in die Hiluslymphknoten.

Histologie: Weitgehender Umbau des Lebergewebes, Bildung von Pseudolobuli, Bindegewebsvermehrung, dazu größere und kleinere Tumorknoten mit runden und z.T. sehr polymorphen chromatinarmen Zellkernen und großem Nucleolus. Tumorzellen zu leberzellähnlichen Balken angeordnet und besonders in der Umgebung größerer Gallengangwucherungen anzutreffen; dazwischen Nekrosen.

Fall 12: 74 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Lebercirrhose.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Primäres Lebercarcinom bei atrophischer Cirrhose. Apfelgroßer hämorrhagischer Tumor im linken Leberlappen. Diffuser kleinhöckeriger Umbau der gesamten Leber.

Histologie: Das Lebergewebe selbst ist atrophisch und zeigt eine Vermehrung des Bindegewebes, starke Gallespeicherung und Gallengangswucherung. Der Tumor: atypische, weitgehend nekrotische Neubildung drüsiger Struktur, starke Polymorphie und Mitosenreichtum. Epithelialer Charakter der Neubildung, ein oder mehrkernig, im Aufbau an Leberzellgewebe erinnernd. Anamnese: Seit 7 Jahren Magenbeschwerden mit Sodbrennen und Völlegefühl, 4 Stunden nach dem Essen oft Erbrechen. Jetzt Meteorismus und Ascitesbildung. Wegen Malignitätsverdacht Laparatomie, bei der Cirrhose festgestellt wurde. Exitus im Coma hepaticum.

Lebergewicht: 1410 g; verkleinerte Leber. Gewicht: 64 kg.

Fall 13: 71 Jahre, weiblich.

Klinische Diagnose: Primäres Lebercarcinom.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Malignes Leberadenom ohne Cirrhose, mit multiplen, etwa pflaumengroßen Tumorknoten in der gesamten Leber, zentral ein ca. faustgroßer Tumorknoten, multiple osteoklastische Metastasen in der Brust- und Lendenwirbelsäule, osteoplastische Metastasen im Sternum und im linken Femur. Stauung der Leber, Pigmentstein in der Gallenblase.

Histologie: Leberparenchym mit hochgradiger Stauung, stellenweise starke Stauungsatrophie der azinozentralen Läppchen. Carcinomformation bilden schmale Stränge und ahmen teilweise Leberbälkchen nach. Mäßige Kern- und Zellpolymorphie.

Anamnese: Früher nie ernstlich krank. Jetzt seit einem halben Jahr Abneigung gegen Fleisch und Fett, Appetitlosigkeit, Speisenverträglichkeit gut, vergrößerte Leber, in der Klinik entwickelte sich Ascites.

Lebergewicht: 1520 g; Körpergewicht 57 kg.

Fall 14: 50 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Cholangitische Cirrhose, Hepatome.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Primäres Leberzellcarcinom bei mäßiger Cirrhose, im rechten Leberlappen faustgroßer Tumor, im linken Lungenoberlappen haselnußgroße Metastase.

Histologie: Nester kleiner z.T. plasmareicher Zellen, die in Form der Leberzellen wachsen, Kern- und Zellpolymorphie, Bindegewebe stark entwickelt, teilweise Nekrose.

Ohne Anamnese.

Lebergewicht: 1900 g.

Fall 15: 66 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Primäres Lebercarcinom bei Cirrhose.

Haemorrhagische Diathese mit Darmblutungen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Mannsfaustgroßes, zentral nekrotisches Lebercarcinom im linken Leberlappen. Kleinknotige Cirrhose. Metastatischer Thrombus in der Pfortader.

Histologie: Ausgedehnter Parenchymbau in Form von Pseudolobuli, die durch schmale und breitere Bindegewebsstränge voneinander getrennt sind. Stellenweise frische Parenchymzellnekrosen mit Gallepigment und Gallengangswucherungen. Daneben finden sich formationen eines stark polymorphzelligen hepato-zellulären Carcinoms, auch hier ausgedehnte Nekrosen.

Tabes dorsalis.

Anamnese: Mutter starb an Leberkrebs. Dreimalige Lungenentzündung in der Jugend. Vor 30 Jahren Lues, vor 20 Jahren Ulcus duodeni, operiert mit 2/3-Resektion. Seit 6 Jahren wegen einer Lebercirrhose in Behandlung. Ascites, Tumor im Oberbauch, Tod an Verblutung.

Lebergewicht: 2600 g; Körpergewicht: 63 kg.

Fall 16: 58 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Lebercirrhose mit Porphyrie.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hochgradige Siderose der Leber, feinhöckerige Cirrhose mit ausgedehnten Narbenbezirken, mandarinengroßes Lebercarcinom im rechten Leberlappen, Geschwulstthrombose der großen intrahepatischen Pfortaderäste, Pigmentcirrhose des Pankreas, Siderose der Lymph- und Speicheldrüsen, Milz, Nieren, Hypophyse, Plexus chorioideus, Herzmuskel (histologisch nachgewiesen).

Histologie: Ausgedehnter Läppchenumbau in Form von Pseudolobuli, die auch durch breite Bindegewebsstränge voneinander getrennt sind, Gallengangswucherungen, im Parenchym reichlich Eisenpigment, atypische Formationen, die den Leberläppchen ähneln, mit Nekrosen und Zell- und Kernpolymorphie.

Anamnese: Vater starb an einer Leberdystrophie. Vor 30 Jahren Gelbsucht. Wahrscheinlich Hepatitis. Seit 1943 unregelmäßige Mahlzeiten, führten zu

starker Gewichtsabnahme, bis zu 20 Pfund in kurzer Zeit; 1944 Porphyria cutanea tarda; 1949 zum ersten Mal dunkelroter Urin mit leichtem Ikterus der Skleren, leichtes Druckgefühl im rechten Oberbauch. Damals Diagnose einer Lebercirrhose mit pathologischen Funktionsproben. Jetzt seit einigen Wochen Dickerwerden des Leibes bei im übrigen reduziertem körperlichen Zustand. Zunehmende Apathie in den letzten 8 Wochen. Einweisung in die Klinik mit der Diagnose Coma hepaticum, Ascites, Porph. Tod im Coma hepaticum.

Lebergewicht: 1500 g; Körpergewicht: 64 kg.

Fall 17: 80 Jahre, männlich.

Klinische Diagnose: Lebertumor, Cirrhose und Verblutungstod aus Oesophagusvarizen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Primäres Lebercarcinom bei Fettcirrhose der Leber, ausgedehnte Tumordinfiltration, besonders des linken Leberlappens, einzelne Tumorknoten im rechten Lappen. Metastasen in Hals- und Bifurkationslymphknoten, kleinknotige Metastasen im linken Zwerchfell, in der Wirbelsäule, bis pflaumengroße in beiden Nebennieren, Lungenmetastasen.

Histologie: Periportales Bindegewebe verbreitert und Gallengangswucherungen. Angedeutete Pseudolobulie, solides Carcinom in Form meist schmaler Stränge, Carcinomzellen rundlich, Protoplasmagehalt unterschiedlich, mäßige Zell- und Kernpolymorphie.

Anamnese: Vor einigen Jahren Prostataktomie wegen Hypertrophie. Seit einigen Monaten Magenbeschwerden, dann Leberschwellung.

Lebergewicht: 2730 g; Körpergewicht: 71 kg.

**DIE HÄUFIGKEIT DER LEBERCIRRHOSE
UND DES PRIMÄREN LEBERCARCINOMS IM SEKTIONSGUT
DES MÜNCHNER PATHOLOGISCHEN INSTITUTES VON 1953 BIS 1958**

Bei der Aufgliederung der bei der Durchsicht der Sektionsfälle der letzten 6 Jahre gefundenen Lebercarcinome an unserem Institut kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Jahr	Zahl der Sektionen	Krebszahl	Leberkrebs
1953	927	207	2
1954	1020	215	4
1955	880	162	4
1956	849	183	2
1957	915	246	2
1958	885	203	3
Total	5476	1216	17

Die absolute Häufigkeit des Lebercarcinoms unter allen Sektionen betrug also 0,34% und die relative, d.h. die Häufigkeit der Lebercarcinome unter allen Carcinomen, war 1,64%.

Untersuchen wir nun unser Material auf die Beziehungen zwischen Lebercarcinom und Lebercirrhose, so zeigt sich folgende Verteilung:

Jahr	Zahl der Sektionen	Cirrhosearten:					Total
		Atr.	Pigment.	card.	biliär	Fett	
1953	927	16	4	6	5	1	32
1954	1020	20	-	8	5	4	37
1955	880	19	2	5	3	3	32
1956	849	23	1	7	4	5	40
1957	915	25	2	11	7	2	47
1958	885	17	1	11	2	4	35
Total:	5476	120	10	48	26	19	223

Daraus entnehmen wir, daß unter 576 Obduktionen 223, also 4,15% eine Cirrhose zeigen. Auf 223 Cirrhosen kommen 17 Lebercarcinome, also traten bei 7,6% aller Cirrhosen Carcinome auf.

Neben den Carcinomen fand sich nicht immer eine Cirrhose.

Die Lebercarcinome fanden sich bei folgenden Cirrhoseformen: Fälle:

Atrophische Cirrhose	10
Biliäre Cirrhose	1
Pigment Cirrhose	1
Fett Cirrhose	2
Ohne Cirrhose	1
Ges. Leber von Tumor durchsetzt, sodaß eine Cirrhose nicht mehr nachweisbar war:	2

Von den 17 Leberkrebsen waren 10 mit einer atrophischen Cirrhose vergesellschaftet, 1 Fall mit einer biliären, 2 Fälle mit einer Fettcirrhose, 1 zeigte nur eine starke Stauung des Leberparenchyms und in 2 weiteren Fällen war die gesamte Leber von Geschwulstgewebe durchsetzt. Die Carcinome waren also in 83% von einer Cirrhose begleitet. Bei ca. 58,8% der Krebse fand sich eine atrophische Cirrhose, in 5,8% eine biliäre, in ebenfalls 5,8% eine Pigment- und in 11,6% eine Fettcirrhose, in wiederum 5,6% war keine cirrhotische Veränderung der Leber vorhanden und in den restlichen 11,6% hatte der Tumor das Lebergewebe vollkommen ersetzt.

Der Tumor trat in 42% im rechten, zu 42% im linken und zu 16% in beiden Leberlappen auf.

Extrahepatische Metastasen fanden sich in 11 der 17 Fälle, in den 6 anderen traten nur intrahepatische Metastasen in den kleinen Pfortaderästen auf.

Die extrahepatischen Metastasen wurden gefunden in:

Lokale Lymphknoten	7	41,2%
Peritoneum	2	11,6%
Lunge	3	17,4%
Knochen	7	41,2%
Nieren	1	5,8%
ZNS	-	-
NNR	1	5,8%
Milz	2	11,6%

In unserem Sektionsgut war das männliche Geschlecht mit 68% gegenüber 32% des weiblichen wesentlich häufiger befallen.

Bezüglich der Altersverteilung kamen wir zu folgendem Ergebnis:

Bis 10 Jahre kein Fall

1 Fall von 11 bis 20 Jahren = 5,3%

0 Fall von 21 bis 30 Jahren = -, -

1 Fall von 31 bis 40 Jahren = 5,3%

2 Fälle v. 41 bis 50 Jahren = 10,6%

6 Fälle v. 51 bis 60 Jahren = 31,4%

5 Fälle v. 61 bis 70 Jahren = 26,3%

4 Fälle v. 71 bis 80 Jahren = 21,2%

0 Fall von 81 u. darüber = -, -

Am häufigsten waren demnach mit 31,4% das 6. und am zweithäufigsten mit 26,3% das 7., mit 21,2% an dritter Stelle das 8. Lebensjahrzehnt betroffen.

VERGLEICH DER EIGENEN STATISTISCHEN UNTERSUCHUNGEN MIT DENEN ANDERER AUTOREN

Beim Vergleich der Statistik, die wir aus dem Sektionsgut unseres Instituts aufstellten, mit den Ergebnissen anderer Autoren, die wir im ersten Teil der Arbeit anführten, stellen wir fest, daß unsere Werte sich in den Grenzen der Zahlen bewegen, die auch andere Autoren nach dem 2. Weltkrieg mitteilten.

Die absolute Häufigkeit des Lebercarcinoms von 0,34% und die relative von 1,64% liegen höher als die als Mittel, die von KÖHN (1) nach den großen Statistiken (W.FISCHER (2) und ZEITLHOFFER (4)) angeführten 0,22 bis 0,23%, die auch KÖHN in seinem Sektionsgut fand. Unsere absoluten Werte liegen fast so hoch wie die der anglo-amerikanischen Länder, die 0,33% betragen. Unsere relative Häufigkeit bewegt sich jedoch mit 1,64% zwischen Europa und Anglo-Amerika.

Vergleichen wir unsere statistisch gewonnenen Werte über die Frequenz der Cirrhose mit den Zahlen der anderen Autoren so ergibt sich, daß unsere Werte an der oberen Grenze liegen mit 4,15% gegenüber W.FISCHER (2) 1,4%, MEYER (22) 2,84% und HALL (23) 3,95%.

Betrachten wir nun den Zusammenhang zwischen Cirrhose und Carcinomen, dann ist unser Wert mit 7,6% der Cirrhose auf die ein Carcinom entfällt, gegenüber ZEITLHOFFER (4) 11,9% und MEYER (22) 15,47%, relativ niedrig.

Die Zahl der Carcinome auf dem Boden einer Cirrhose in unserem Sektionsgut ist mit 83% höher als die Werte, die W.FISCHER (2) mit 66% für ganz Europa, von MEYER für Basel mit 67,4%, von ZEITLHOFFER (4) nur mit 47%, von CAMERON mit 85% für Amerika, von BERMAN, ROULET, BERGERET und FINDLAY für Asien und Afrika mit 90 bis 100% angegeben. Unser Wert nähert sich dem von CAMERON, der von verschiedenen Autoren als für die ganze Welt gültig angesehen wird, da er das größte statistische Material zusammengetragen hat.

Die Lebergewichte waren auch bei unseren Fällen ebenso wie es die anderen Autoren angeben, erhöht. Im Durchschnitt betrug das Gewicht 2345 g, lag also höher als das, welches KÖHN (1) aus seiner Statistik anführt und das sich nach ihm mit den Angaben der anderen Autoren deckt. Bei uns war in einem Fall die Leber bis zu einem Gewicht von 4300 g vergrößert, was fast das Doppelte vom Durchschnittsgewicht ausmacht; das niedrigste Gewicht hatte eine Leber mit 1280 g bei 53 kg Körpergewicht.

Die Lokalisation des Haupttumors, die die anderen Autoren (KÖHN (1) und BERMAN (4)) mit 60% für den rechten Leberlappen angeben, war in unseren Fällen mit je 42% gleich häufig im rechten und im linken Leberlappen, dagegen mit nur 16% in beiden, gegenüber 25% im Material von KÖHN.

Unter unseren Fällen fanden wir nur einmal neben dem Lebercarcinom eine Cholelithiasis, also eine Häufigkeit von 0,6%, BERMAN dagegen fand nie Cholelithiasis, während KÖHN in 27% eine solche beobachten konnte, aber dazu gleichzeitig anführt, daß im allgemeinen die Cholelithiasis weit verbreitet ist und man somit nicht sagen kann, daß sie mit dem Carcinom in engerer Beziehung stünde.

Über die extrahepatischen Metastasen machen die verschiedenen Autoren unterschiedliche Angaben, s.o. EGGEL (zit. 1) gibt 62%, H.E.WALTER (zit. 4) 54%, W.FISCHER 100%, WARREN und DRAKE (17) 84% an. Wir fanden 64% extrahepatische Metastasen und sehen, daß diese Frequenz durchaus den Werten entspricht, die die anderen Autoren anführten. Wie von den anderen Verfassern geschildert, fanden wir auch den größten Teil der extrahepatischen Metastasen in den regionalen Lymphknoten, aber eine ebenso große Zahl, nämlich 41,2% im Skelettsystem, dann erst folgen die Lungen mit 17,4%. Wie wir aber im ersten Teil der Arbeit erwähnten, sind die Pulmonalmetastasen, die am zweihäufigsten auftreten, so klein, daß sie bei normaler Sektionstechnik oft dem Auge des Obduzenten entgehen, es sei

denn man fertigt Serienschnitte an, was in unseren Fällen nicht vorgenommen wurde. Darin mag vielleicht die Erklärung liegen, daß bei uns die Lungenmetastasen seltener beobachtet wurden.

Studieren wir die Anamnesen von 17 Fällen von Lebercarcinomen, um daraus einige Anhaltspunkte über die Aetiologie zu erfahren, so finden wir manche Faktoren verzeichnet, die in der Literatur als Ursache oder begünstigende Umstände zur Entwicklung der Cirrhose beschrieben wurden. Wir können ja bei dem engen Zusammenhang, der zwischen Cirrhose und Carcinom besteht, die Vorkrankheiten erwähnen, die zu einer Cirrhose führen können. Was an exo- oder endogenen cancerogenen Stoffen und welche Krankheiten ein Carcinom verursachen, bleibt in Dunkel gehüllt. Lediglich die häufige Coinzidenz von Carcinom und Cirrhose läßt den Schluß zu, daß man die Cirrhose als Wegbereiter des Carcinoms werten kann.

In unseren Vorgeschichten fällt auf, daß sehr häufig Magenbeschwerden verzeichnet sind. Inwieweit allerdings diese Magenanamnese der bereits vorhandenen Leberstörung zuzuschreiben ist, kann man nicht festlegen. In zwei weiteren Fällen wurde einmal ein Ulcus ventriculi, ein anderes Mal ein Ulcus duodeni längere Zeit vor dem Auftreten der Cirrhose operiert. In einem dieser beiden Fälle, in dem das Ulcus im Gefolge einer Ruhr auftrat, schloß sich der Operation eine langwierige Nacheiterung an und es bestand längere Zeit ein Subileus, Faktoren, denen bereits KALK eine Bedeutung für die Cirrhoseentstehung zuschreibt. In dem anderen Ulcusfall wurde auch eine behandelte, lange Jahre zurückliegende, Lues angegeben.

In einem weiteren Fall lag eine langjährige Lungentuberkulose vor, der nach KALK (34) und anderen eine Rolle bei der Entstehung der Lebercirrhose zukommt.

Eine andere Vorgeschichte berichtet über excessive Narbenwucherungen und Nachoperationen nach einem Kaiserschnitt.

Nur in zwei Fällen sind Gelbsuchten beschrieben. Einmal trat nach einer Gasvergiftung eine Gelbsucht auf, deren unmittelbarer Übergang in eine Cirrhose klinisch beobachtet wurde. Es dürfte sich dabei um eine akute gelbe Leberdystrophie gehandelt haben, möglicherweise durch Einwirkung des Gases.

In einem weiteren Fall trat 15 Jahre nach einer Hepatitis eine Porphyria cutanea tarda auf, nach der der Patient ständig in Behandlung blieb wegen einer Pigmentcirrhose.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Literatur über Aetiologie und Pathogenese der Lebercirrhose und des primären Lebercarcinoms zusammengestellt. Insbesondere wurden statistische Angaben über die Häufigkeit des primären Lebercarcinoms, seine Zunahme in den auf 1930 folgenden Jahren und das gleichzeitige Auftreten von Cirrhose und Lebercarcinom erörtert.

Aus dem Sektionsgut des pathologischen Instituts der Universität München stellten wir alle Fälle von primärem Lebercarcinom zusammen, die während der letzten 6 Jahre bei den Obduktionen gefunden wurden. Gleichzeitig wurde die Häufigkeit der verschiedenen Formen der Lebercirrhose errechnet und die Zahl der gefundenen Lebercarcinome bei den einzelnen Cirrhoseformen bestimmt. Dabei konnte unter 17 Fällen nur ein Fall von primärem Lebercarcinom ohne Cirrhose gefunden werden. Bei den Lebercarcinomen untersuchten wir neben der morphologischen Struktur der Tumoren besonders Häufigkeit und Lokalisation der Metastasen.

Der Versuch, aus den Anamnesen der Fälle unseres Instituts einige Anhaltspunkte zur Aetiologie des primären Lebercarcinoms zu bekommen, war anhand der kurz abgefaßten Vorgeschichten, die zu wenig Einblick in den Verlauf der Erkrankung gestatteten, nicht möglich.

Zum Schluß der Arbeit sei es mir gestattet,
Herrn Professor Dr. med. W. BÜNGELER
für die Überlassung des Themas sowie
Herrn Dozent Dr. med. W. DONTENWILL
für die mir gewährte Hilfe zu danken.

LITERATURVERZEICHNIS

1. KÖHN, K.: Der primäre Leberkrebs, Springer-Verlag, 1955
2. FISCHER, W.: Leberkrebs und Lebercirrhose, Sonderdruck aus der "11. Vortragsreihe d. Augsburger Fortbildungstage für Praktische Medizin."
3. STEINER, P.E.: Cancer of the liver, Modern Trends of Pathol. D.H.Collins, Verl. Butterworth, London 1959.
4. ZEITLHOFFER, J.: Der Krebsarzt 6, 154, (1951).
5. BERMAN, Ch.: Primary carcinoma of the liver, London, K.H.Lewis & Co. (1951).
6. ROULET, F.C. u. GLOOR, F.:
Über Lebercirrhose und Lebercarcinom beim afrik. Neger, Schweiz.Zschr.allg.Path. 14, 237 (1951)
7. BEGELOW, N.H., WRIGHT, A.W.:
Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood, Cancer, No.6, 1 (1953).
8. GLÜCK: Ann.d' Anat.Path. 2, 77, 1957.
9. BIELSCHOWSKY: Brit.J.exp.Path. 1, 25, 1944.
10. HERXHEIMER, G.: Handbuch d.path.Anat. H.Henke u.O.Lubarsch, Springer-Verlag, Berlin 1930.
11. FINDLAY, G.M.: Beobachtungen über das primäre Lebercarcinom bei westafrikanischen Soldaten, Bericht 9, 1951, S. 74.
12. FISCHER, B.: 1909 Virchow Arch. path.Anat.& Physiol. 174, 545 - 563.
13. KINOSITA, R.: Jap.path.soc.trans. 27, 665 (1937).
14. HORSTMANN, E.: 1939, W.ROUX, Arch.Entwicklungsmech.Org. 139, 363, zit. n. Köhn.
15. EWING, J.: Neoplastic disease a. treatise on tumours, Philadelphia W. Saunders Co. (1940).

16. STEWART, M.J.: Lancet, 11, 565-575, (1931).
17. WARREN, S. und DRAKE, L.:
J.Amer.Path. 27, 573 (1951).
18. ORSOS, F.: Beitr. path.Anat. 84, 33 (1930).
19. LUBARSCH, O.: Ver.dtsch.Ges.Path. 4, (1901), 10, 208 (1906).
20. SCHWALBE, E.: Zentralblatt Pathologie 12, 1874, (1901).
21. KAUFMANN: Lehrbuch der spez.path.Anat., Berlin, Gruyter u.Co., 1931.
22. MEYER, P.G.: Zschr.f.Krebsforschg. 60, 115 (1954).
23. HALL, J.: Cancer, 4, 131 (1951).
24. CAMERON, G.: Brit.Med.J. 1954, 47.
25. BERGERET, Ch. und Roulet, F.:
Acta tropica, 4, 210 (1947).
26. HERBUT, P.A. und TAMAKI, H.T.:
Amer.J.clin.Pathol. 16, 640 (1946).
27. KÖHN, K.: Über das Vorkommen von Mikrocarcinomen in cirrhotischen Lebern, Zschr.f.Krebsf., Bd.61, 350 - 363 (1956).
28. KARDZIEV, B. und SVCEC, S.:
Arch.path. (Moskva) 18, H.5, 69 (1956)
zit. Ber. Path. 35, 59 (1957).
29. MILLS, E.S.: Hemochromatosis with special reference to its frequency and to its occurrence in women, Arch.Int. Med. 34, 292 (1924).
30. STEWART, M.J.: Ca of the liver in hemochroma., Brit.Med.J. 1922, 1006.
31. WILLIS, R.A.: Hemocrom. with spec. reference to superveneing ca of the liver. Med. J. Austr. 2, 666, (1941)
zit. n. Köhn.
32. HEGGINSON, J.: Schweiz.Zschr.allg.Path. 18, 625 (1955).

33. HAMPERL, H.: Zschr.Krebsforsch. 53, 133 (1943).
34. KALK, H.: Cirrhose und Narbenleber, Stuttgart 1954, Verl. F.Enke.
35. KENDRY, G.: Beitr.z.path.Anat.u.z.allg.Path.Bd. 120, Heft 1, I.
36. BÜNGELER, W.: Der Arsenkrebs, M.Med.Wschr. 1958, S.1117.
37. BRAUN: Dtsch.med.Wschr. (1958), 20, S. 870.
38. ROTH: Z.Krebsforschg. 61 (1957) S. 468.
39. GILLMAN, J. und GILLMAN, T.: Arch.Path. 40, 239 (1940).
40. BÜNGELER, W.: Z.Path., 39 (1930).
41. FISCHER-WASELS, B.: Virch.Arch. 174, 544, (1903).
42. YAMAGIWA, K. und ITSCHIKAWA, K.: Mitt.Med.Fak.Tokyo 15, 295 (1916).
43. SASAKI, T. und YOSHIDA, T.: Virch.Arch. 295, 175 (1935).
44. KINOSITA, R., YALE: J.Biol.a.Med. 12, 287 (1950).
45. KIRBY, H.M. und PEACOCK, P.R.: J.Bact.a.path. 59, 1 (1947).
46. BOYLAND, E. und BRUES, A.M.: Proc.Soc. (Lond.) 122, 429, (1938).
47. STRONG, L.C.: Arch. path. 37, 131 (1944).
48. HARRIS, P.N.: Cancer research. 7, 88 (1947).
49. JAFFÉ, R.: Cancer res. 7, 111 (1947).
50. MOXON, A.L. und RHIAN, M.: Physiolog.Rev.23, 305 (1943).
51. WILSON, J.W.: J.Nat.Cancer Inst. 14, 56 (1953).

52. MILLER, E. und J.: Die Biochemie d. Krebsentst. i.d.Leber,
Herne, Unter u. Dormröse 1952 zit. n. Köhn.
53. GUPTA, T.N.: J.Path.a.Bact.Vol. LXXII, 2, S. 415 - 426
(1956).
54. OPIE, E.: J.of Exper.Med. 80, 219 (1944).

LEBENSLAUF

Ich, Elisabeth Bodechtel, wurde als Tochter des Universitätsprofessors für innere Medizin Dr. Dr. Gustav Bodechtel und seiner Ehefrau Elisabeth Bodechtel, geb. Römer, am 16. 3. 1933 in Erlangen geboren.

Nach Besuch der Volksschule trat ich in die Luisenschule, Düsseldorf, ein, wo ich im März 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann ich in München, verbrachte dort 5 Semester, wechselte für 1 Semester an die Sorbonne in Paris über. Daraufhin studierte ich wieder 2 Semester in München, die letzten 3 Semester meines Studiums war ich in Freiburg.

Am 21. 10. 1958 bestand ich das medizinische Staatsexamen vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß in Freiburg.

